

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 平4-124122

⑤ Int. Cl.⁵
A 61 K 7/06識別記号 庁内整理番号
7038-4C

④ 公開 平成4年(1992)4月24日

審査請求 未請求 請求項の数 3 (全6頁)

⑥ 発明の名称 白髪防止黒化剤

② 特 願 平2-245633

② 出 願 平2(1990)9月14日

⑦ 発 明 者 前 田 憲 寿 神奈川県横浜市港北区新羽町1050番地 株式会社資生堂研究所内

⑦ 発 明 者 福 田 寛 神奈川県横浜市港北区新羽町1050番地 株式会社資生堂研究所内

⑦ 出 願 人 株式会社資生堂 東京都中央区銀座7丁目5番5号

⑦ 代 理 人 弁理士 岩橋 祐 司

明 細 書

1. 発明の名称

白髪防止黒化剤

2. 特許請求の範囲

(1) 細胞内 cAMP を増加させる cAMP 増加剤と、

プロテインキナーゼC阻害作用を有するプロテインキナーゼC阻害剤と、

を配合することを特徴とする白髪防止黒化剤。

(2) 請求項1記載の白髪防止黒化剤において、cAMP増加剤は、アデノシン、フォルスコリン、dbcAMP、プロスタグランジンE1のいずれか1種又は2種以上であることを特徴とする白髪防止黒化剤。

(3) 請求項1又は2記載の白髪防止黒化剤において、プロテインキナーゼC阻害剤は、スタウロsporin、スフィンゴシン、ガングリオシド、フロレチン、フロリジン、バルミトイルカルニチン、クエルセチン、SOD、ポリミキシンB、トリフ

ルオベラジン、K252a、ビタミンD₃のいずれか1種又は2種以上であることを特徴とする白髪防止黒化剤。

3. 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

本発明は白髪防止黒化剤、特に毛根の色素細胞を活性化する成分の改良に関する。

〔従来の技術〕

ヒト毛髪の白毛化は生理的老化の一現象であると共に、円形脱毛症及びその他の皮膚疾患の一症候としても知られる。

ところで、ヒト白毛化の機序は色素細胞系の種々の変化による。

しかしながら、具体的な白髪発生機序については、1965年にFitzpatrickらが毛母の色素細胞数の減少、チロシナーゼの減少、色素形成阻止物質の存在、チロシナーゼの活性部位の変化、表皮細胞へのメラニン顆粒の移動の阻害、色素細胞

母細胞の変化などの色素細胞系の変化の可能性を示しているが、現在までに実証されているものは少ない。また毛のメラニン形成は毛の成長周期と共に周期的に変化すること、老人性白毛母には色素細胞が認められないことを、久木田らは示した。

一方、ある種の疾患によって白毛が生じた場合には、原因疾患の治療により毛髪の黒化が起こることがある。

[発明が解決しようとする課題]

このように、白髪は毛母色素の欠如、活性の低下により発生するが、その発生機序等については未だ不明な点が多い。このため、白髪の防止あるいは黒化については、従来は対処療法的な対応が主体であり、毛母色素細胞を十分に活性化させ、十分な白髪黒化効果を発揮させるという、根本的な対処は殆どなされていなかった。

本発明は前記従来技術の課題に鑑みなされたものであり、その目的は安全性が高く、しかも白髪

防止効果、白髪黒化効果に優れた白髪防止黒化剤を提供することにある。

[課題を解決するための手段]

前記目的を達成するために本発明者らが鋭意検討した結果、細胞内 cAMP 及びプロテインキナーゼ C が白髪形成の機作に極めて密接に関係していることを見出し、本発明を完成するにいたった。

すなわち本出願の請求項 1 記載の白髪防止黒化剤は、細胞内 cAMP を増加させる cAMP 増加剤と、プロテインキナーゼ C 阻害作用を有するプロテインキナーゼ C 阻害剤と、を配合することを特徴とする。

また、請求項 2 記載の白髪防止黒化剤は、cAMP 増加剤が、アデノシン、フォルスコリン、dbcAMP、プロスタグランジン E₁ のいずれか 1 種又は 2 種以上であることを特徴とする。

請求項 3 記載の白髪防止黒化剤は、プロテインキナーゼ C 阻害剤が、スタウロスポリン (staurosporine)、スフィンゴシン (sphingosine)、フ

ロレチン (phloretin)、フロリジン (phloridzin)、ガングリオシド (ganglioside)、パルミトイルカルニチン (palmitoyl-DL-carnitine)、クエルセチン (quercetin)、SOD (superoxide dismutase)、ポリミキシン B (polymyxin B)、トリフルオペラジン (trifluoperazine)、K252a、ビタミン D₃ のいずれか 1 種又は 2 種以上であることを特徴とする。

以下、本発明について詳しく説明する。

本発明で使用する cAMP 増加剤、あるいはプロテインキナーゼ C 阻害剤は請求項記載の薬剤に限定されるものではなく、このような作用を有する物は本発明に適用可能である。

プロテインキナーゼ C とは、細胞膜イノシトールリン脂質代謝が細胞膜受容体特異的に活性化されたときに生ずる二次伝達物質、ジアシルグリセロールによって活性化されるタンパク質リン酸化酵素である。このプロテインキナーゼ C の活性を抑制することによって色素細胞のメラニン生成を

活性化することができる。さらに細胞内 cAMP を増加させる薬剤と併用することによって、相乗的に作用を増強することができる。

cAMP 増加剤あるいはプロテインキナーゼ C 阻害剤は、皮膚外用剤として用いる場合にはその全量中に 0.001 ~ 50 重量% 配合すればよく、好ましくは 0.1 ~ 10 重量% である。0.001 重量% より少ない量では十分な効果が得られず、50 重量% より多く配合しても必要以上の効果は上がらない。

本発明を皮膚外用剤として用いる場合、請求項記載の必須成分の他に現行の白髪防止作用を有する薬剤、保湿作用を有する薬剤など通常の医薬品、化粧品や医薬部外品等の皮膚化粧品に用いられている薬剤及び製剤上許容し得る基剤との混合物として使用に供することができる。

特に発毛を促進する薬剤として、ジアゾキシド、ミノキシジル、ビタミン B₆、ビタミン B₁₂、ビタミン B₁₅、葉酸、パラアミノ安息香酸、ビタミン D₃、エチルニストラジオール、海藻抽出物、

黒胡麻抽出物、あるいは紫外線吸収剤を配合すると一層、効果的である。

上記した基剤としては、賦形剤、結合剤、滑沢剤、崩壊剤、界面活性剤、緩衝剤、保存剤、香料、色素、油分、顔料、水、アルコール、増粘剤、防腐剤、酸化防止剤、キレート剤が挙げられ、これらは1種または2種以上混合して使用される。但し、これらに限定するものではない。

本発明の剤型は、皮膚外用剤として用いる場合には、その薬効を得るのに適したものであれば通常の医薬品、化粧品、医薬部外品等に用いられる任意の形態が使用でき、例えばローション、リニメント、水溶液、乳液等の外用液剤、パウダー、溶解錠等の外用固形剤、及びクリーム、皮膜剤、軟膏、ゼリー等の外用半固形剤、石鹸等が挙げられる。

なお内服剤、注射剤等でも効果が得られることがあり、いくつかの方法を併用しても良い。

した。

(判定基準)

- ◎ 著効 : 白髪防止度が20%以上
- 有効 : 白髪防止度が20%未満10%以上
- △ やや有効 : 白髪防止度が10%未満
- × 無効 : 白髪防止度が0%

累積塗布による白髪黒化効果

(試験方法)

黒色マウスにストレスを与えて、白毛を発生させ、本発明の有効成分を配合したローションを、白毛発生部位に毎日塗布して、全白毛数に対する黒毛数の割合を白髪黒化度(%)として計測し、白髪黒化効果として評価した。

(判定基準)

- ◎ 著効 : 白髪黒化度が20%以上
- 有効 : 白髪黒化度が20%未満10%以上

[発明の効果]

以上説明したように、本発明にかかる白髪防止黒化剤は、cAMP増加剤及びプロテインキナーゼC阻害剤の相乗作用により優れた白髪防止効果、白髪黒化効果を奏する。

[実施例]

次に実施例を挙げて本発明をさらに詳細に説明する。本発明はこれにより限定されるものではない。配合量は重量%である。

まず、白髪防止黒化効果の評価方法について説明する。白髪防止黒化効果は、累積塗布による白髪発生防止及び白髪黒化効果から評価した。

累積塗布による白髪防止効果

(試験方法)

本発明の有効成分を配合したローションを毎日塗布しながら、黒色マウスにストレスを与える。白毛の発生を防止する割合を白髪防止度(%)として計測し、白髪防止効果として評価

△ やや有効 : 白髪黒化度が10%未満

× 無効 : 白髪黒化度が0%

次の配合組成により各種白髪防止黒化ローションを調整し、その累積塗布による白髪黒化効果について調べた。

配合	重量%
被験物質	1.0
95%エチルアルコール	10.0
POE(20)ラウリルエーテル	0.5
香料	適量
プロピレングリコール	1.0
グリセリン	2.0
蒸留水	残余
	100%

<製法>

95%エチルアルコールに、POE(20)ラウリルエーテル及び香料を混合し、次いでこの中に、後述する各種被験物質を配合する。そして、プロピレングリコールとグリセリンの混合物を加え、さらに、蒸留水を全量100gになるように

必要量添加した。

次の表-1はcAMP増加剤、プロテインキナーゼC阻害剤を各単独で配合した場合の白髪防止度、白髪黒化度を示す。

表-1

被験物質	白髪防止度	白髪黒化度
無添加	×	×
アデノシン	○	△
フォルスコリン	○	△
dbcAMP	○	○

上記表-1より明らかなように、アデノシン、フォルスコリン、dbcAMPはそれぞれ単独でも白髪防止効果、白髪黒化効果は有するものの、さほど顕著ではない。

次の表-2はcAMP増加剤としてアデノシンを選択し、プロテインキナーゼC阻害剤を各種変更した場合の白髪防止効果、白髪黒化効果を示す。なお、cAMP増加剤、プロテインキナーゼC阻害剤は0.5重量%ずつ配合した。

表-3

被験物質	白髪防止度	白髪黒化度
フォルスコリン +スフィンゴシン	◎	○
フォルスコリン +スタウロスポリン	◎	○
フォルスコリン +フロレチン	◎	○
フォルスコリン +パルミトイル カルニチン	◎	○
フォルスコリン +クエルセチン	◎	○
フォルスコリン +SOD	◎	○

上記表-3から明らかなように、フォルスコリンについても各種プロテインキナーゼC阻害剤との相乗作用が認められる。

次の表-4はcAMP増加剤としてdbcAMPを選択し、プロテインキナーゼC阻害剤を各種変更した場合の白髪防止効果、白髪黒化効果を示す。なお、cAMP増加剤、プロテインキナーゼC阻害剤は0.5重量%ずつ配合した。

表-2

被験物質	白髪防止度	白髪黒化度
アデノシン +スフィンゴシン	◎	○
アデノシン +スタウロスポリン	◎	○
アデノシン +フロレチン	◎	○
アデノシン +パルミトイル カルニチン	◎	○
アデノシン +クエルセチン	◎	○
アデノシン +SOD	◎	◎

上記表-2から明らかなように、白髪防止度、白髪黒化度いずれも改善され、cAMP増加剤、プロテインキナーゼC阻害剤は相乗作用により優れた白髪防止黒化作用を有することが理解される。

次の表-3はcAMP増加剤としてフォルスコリンを選択し、プロテインキナーゼC阻害剤を各種変更した場合の白髪防止効果、白髪黒化効果を示す。なお、cAMP増加剤、プロテインキナーゼC阻害剤は0.5重量%ずつ配合した。

表-4

被験物質	白髪防止度	白髪黒化度
dbcAMP +スフィンゴシン	◎	◎
dbcAMP +スタウロスポリン	◎	◎
dbcAMP +フロレチン	◎	○
dbcAMP +パルミトイル カルニチン	◎	○
dbcAMP +クエルセチン	◎	○
dbcAMP +SOD	◎	○

dbcAMPについてもプロテインキナーゼ阻害剤との相乗作用が認められ、特にスフィンゴシン、スタウロスポリンとの相乗作用により白髪黒化作用が顕著に向上する。

以上の各実施例から明らかなように、本発明の皮膚外用剤はcAMP増加剤とプロテインキナーゼC阻害剤との相乗作用により、白髪防止黒化効果に優れることが確認できた。

本剤は、白髪に著効であり、かつ長期運用に耐

える安全性の高い白髪治療、白髪防止化粧料である。

次に本発明にかかる白髪防止黒化剤のより具体的な配合例についてその効果とともに説明する。

実施例1 ヘアトニック

次の処方により、常法に従って0.5%dbcAMPと0.5%SODを配合した白髪防止黒化ヘアトニック、及びdbcAMP1.0%のみを配合したヘアトニックを製造した。

(アルコール相)	重量%
95%エチルアルコール	10.0
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油	2.0
プロピレングリコール	4.0
オレイルアルコール	0.1
レーメントール	0.1
dbcAMP	0.5
SOD	0.5
(水相)	
イオン交換水	残 余

0%のみを配合した乳液を製造した。

配 合	重量%
ステアリン酸	2.5
セチルアルコール	1.5
ワセリン	5.0
流動パラフィン	10.0
ポリオキシエチレン(10モル)	
モノオレイン酸エステル	2.0
ポリエチレングリコール1500	3.0
トリエタノールアミン	1.0
エスクレチン	1.0
dbcAMP	0.5
パルミトイルカルニチン	0.5
イオン交換水	残 余
香料	適 量
防腐剤・酸化防止剤	適 量
	100.0

<製法>

イオン交換水にポリエチレングリコール15

紫外線吸収剤	適 量
グリセリン	5.0
	100.0

<製法>

水相、アルコール相を調整後可溶化する。

上記白髪防止黒化ヘアトニックを白髪のある20名の男性(40~60歳)に1日2回、3ヵ月間、本発明品と比較例を各々左右頭皮に別々に使用させ、塗布部位の頭髪を試験前後で比較し、白髪防止効果、白髪黒化効果を判定した。結果を次に示す。

(結果)

被験物質	白髪防止度	白髪黒化度
dbcAMP(比較例)	○	○
dbcAMP+SOD	◎	◎

実施例2 乳液

次の処方により、常法に従って0.5%dbcAMPと0.5%パルミトイルカルニチンを配合した白髪防止黒化乳液及びdbcAMP1.

00とトリエタノールアミンを加え、加熱溶解して70℃に保つ(水相)。他の成分を混合し加熱融解して70℃に保つ(油相)。水相に油相を加え予備乳化を行ない、ホモミキサーで均一に乳化し、乳化後よくかきまぜながら30℃まで冷却する。

上記白髪防止黒化乳液を白髪のある20名の男性(40~60歳)に1日2回、3ヵ月間、本発明品と比較例を各々左右頭皮に別々に使用させ、塗布部位の頭髪を試験前後で比較し、白髪防止効果、白髪黒化効果を判定した。結果を次に示す。

(結果)

被験物質	白髪防止度	白髪黒化度
dbcAMP(比較例)	○	○
dbcAMP +パルミトイル カルニチン	◎	◎

実施例3 ヘアクリーム

次の処方により、常法に従って0.5%db

cAMPと0.5%フロレチンを配合した白髪防止黒化ヘアクリーム、及びdbcAMP1.0%のみを配合した乳液を製造した。

配 合	重量%
ステアリルアルコール	7.0
ステアリン酸	2.0
水添ラノリン	2.0
スクワラン	5.0
2-オクチルドデシルアルコール	6.0
ポリオキシエチレン(25モル)	
セチルアルコールエーテル	3.0
グリセリンモノステアリン酸エステル	2.0
プロピレングリコール	5.0
dbcAMP	0.5
フロレチン	0.5
香料	適 量
防腐剤・酸化防止剤	適 量
イオン交換水	残 余
	100.0

<製法>

イオン交換水にプロピレングリコール及びdbcAMP、フロレチンを加え加熱して70℃に保つ(水相)。他の成分を混合し加熱溶解して70℃に保つ(油相)。水相に油相を加え予備乳化を行ない、ホモキサーで均一に乳化した後、よくかきまぜながら30℃まで冷却する。

上記白髪防止黒化乳液を白髪のある20名の男性(40~60歳)に1日2回、3ヵ月間、本発明品と比較例を各々左右頭皮に別々に使用させ、塗布部位の頭髪を試験前後で比較し、白髪防止効果、白髪黒化効果を判定した。結果を次に示す。

(結果)

被験物質	白髪防止度	白髪黒化度
dbcAMP(比較例)	○	○
dbcAMP +フロレチン	◎	◎

実施例1, 2, 3の結果から、cAMP増加剤

と、プロテインキナーゼC阻害剤の1種または2種以上を各々同時に有効成分として配合することの特徴とする白髪防止黒化剤は、細胞内cAMPを増加させる薬剤群から選ばれた1種または2種以上を配合したものより、顕著な白髪防止効果、白髪黒化効果を示すことがわかった。

なお、上記白髪防止黒化剤は3ヵ月間の使用中及び使用後において、皮膚に異常な症状は認められなかった。

出願人 株式会社 資生堂

代理人 弁理士 岩橋 祐司